

BENZOIC ACID DERIVATIVE OR ITS SALT

Patent Number: JP8325234
Publication date: 1996-12-10
Inventor(s): SUZUKI TAKESHI;; IWAOKA KIYOSHI;; NAITO MAKOTO;; MIYATA KEIJI;; KAMATO TAKESHI;; OTA MITSUAKI
Applicant(s): YAMANOUCI PHARMACEUT CO LTD
Requested Patent: ☐ JP8325234
Application Number: JP19950131264 19950530
Priority Number (s):
IPC Classification: C07D235/06; A61K31/415; A61K31/435; A61K31/435; C07D471/04; C07D471/04; C07D487/04
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a benzoic acid derivative useful as a 5-HT₄ receptor agonist for the treatment of schizophrenia, etc.

CONSTITUTION: This benzoic acid derivative is expressed by formula I [R<1> is a group of formula II (the ring Im is an imidazole ring which may have substituents; the ring A is a 4 to 8-membered cycloalkyl ring condensed with the imidazole ring and optionally containing the N atom of the imidazole ring; (n) is 0, 1 or 2); R<2> is H, a lower alkyl, etc.; R<3> is a halogen; R<4> is a lower alkoxy; R<5> and R<6> are each independently H or a lower alkyl], e.g. 4-amino-5-chloro-2-methoxy-N-(4,5,6,7-tetrahydro-5-benzimidazolyl)-benzamide. The exemplified substance of the compound of formula I expressed by formula V can be produced by reacting a carboxylic acid of formula III with a compound of formula IV.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-325234

(43)公開日 平成8年(1996)12月10日

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|--------|----------------|---------|
| C 0 7 D 235/06 | | | C 0 7 D 235/06 | |
| A 6 1 K 31/415 | A E N | | A 6 1 K 31/415 | A E N |
| 31/435 | A A K | | 31/435 | A A K |
| | A C J | | | A C J |
| C 0 7 D 471/04 | 1 0 7 | | C 0 7 D 471/04 | 1 0 7 E |

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 25 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平7-131264

(22)出願日 平成7年(1995)5月30日

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 鈴木 健師

茨城県つくば市高野台3丁目14番地の20

(72)発明者 岩岡 清

茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9

ルーミー筑波303号

(72)発明者 内藤 良

茨城県つくば市二の宮2丁目5番地の9

ルーミー筑波230号

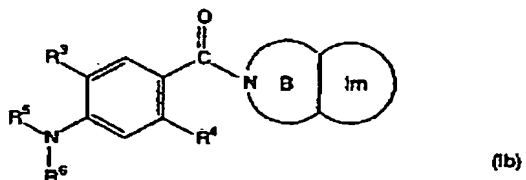
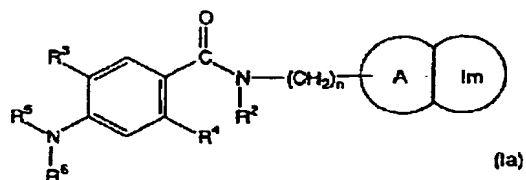
(74)代理人 弁理士 渡邊 一平 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 安息香酸誘導体又はその塩

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I a) 又は (I b) で示される化合物又はその塩、当該化合物を有効成分とする5-HT₄受容体作動薬ならびに化合物 (I a) 用の製造中間体。



〔式中、Imは環Aもしくは環Bと縮合したイミダゾール環で、その例として5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン環、4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン環、4,

5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール環、6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ〔1, 2-a〕イミダゾール環等が挙げられる。R² は水素原子、メチル基等；R³ はハロゲン原子；R⁴ は低級アルコキシ基；R⁵, R⁶ は水素原子又は低級アルキル基；を示す〕

【効果】 化合物 (I a) 又は (I b) は中枢及び末梢神経系、消化器系、心血管系、泌尿器系等に存在する5-HT₄受容体に特異的に作用するので中枢神経障害や消化管運動障害の予防・治療に有用である。

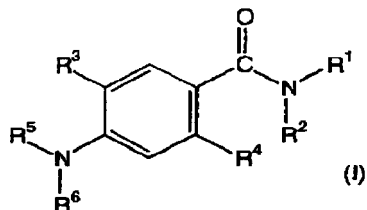
1

2

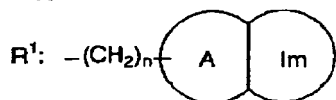
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で示される安息香酸誘導体又はその塩。

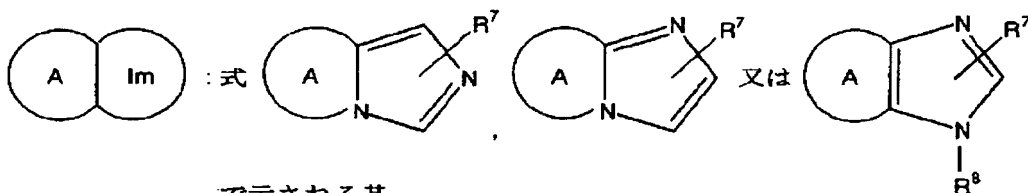
【化1】



* 10



Im環:イミダゾール環



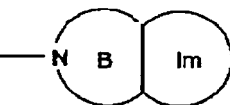
で示される基

A環:イミダゾール環と縮合し、かつ、イミダゾール環中の窒素原子を含んでもよい4~8員のシクロアルキル環

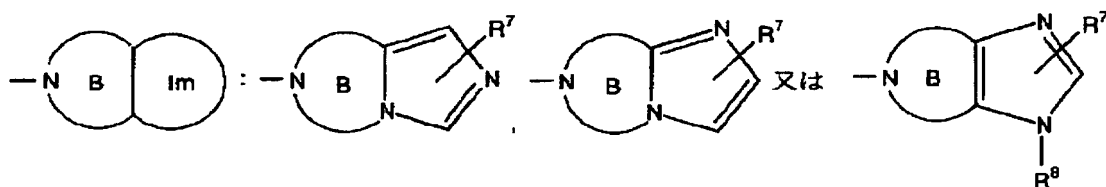
※n:0、1又は2

R²:水素原子又は低級アルキル基

※ 【化3】

窒素原子、R¹及びR²が一体となって

Im環:イミダゾール環



で示される基

B環:イミダゾール環と縮合する窒素原子1~2個含む4~8員含窒素飽和ヘテロ環

R³:ハロゲン原子R⁴:低級アルコキシ基

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸:同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基)

【請求項2】 請求項1に記載する安息香酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする5-HT₄受容体作動薬。

【請求項3】 下記一般式(II)で示されるイミダゾ

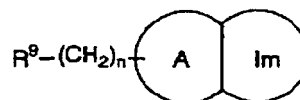
* (ただし、式中の記号は以下の意味を示す。)

【化2】

ール誘導体又はその塩。

【化4】

40

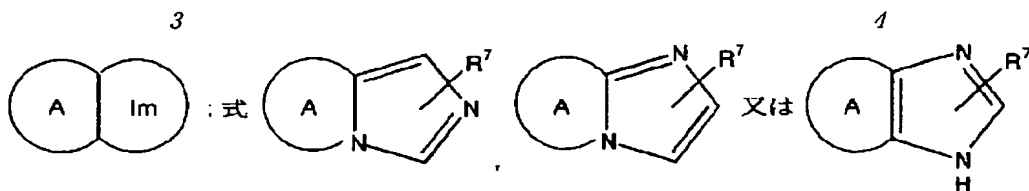


(II)

(ただし、式中の記号は以下の意味を示す。)

Im環:イミダゾール環

【化5】



で示される基

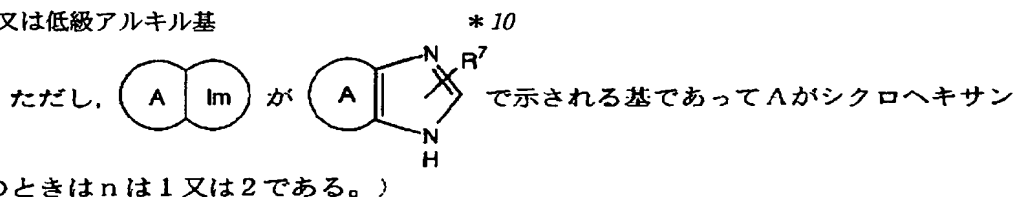
A環：イミダゾール環と縮合し、かつ、イミダゾール環中の窒素原子を含んでもよい4～8員のシクロアルキル環

R⁷：水素原子又は低級アルキル基

* n：0、1又は2

R⁹：アミノ基又はカルボキシル基

【化6】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬として有用な、特に5-HT₄受容体作動薬として有用な安息香酸誘導体及びその中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】セロトニン（5-HT）受容体には、複数のサブタイプが存在し、5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃及び5-HT₄受容体等に分類されている。5-HT₄受容体は、中枢及び末梢神経系、消化器系、心血管系、泌尿器系など生体に広く分布する。

【0003】5-HT₄受容体作動薬としては、シサプリドが非選択的な作動薬であることが知られている。また、本発明者らは、特開平6-157818号公報に開示されているオキサジアゾール誘導体が選択的な作動活性があることを報告している。

【0004】4-アミノ-2-アルコキシ-5-ハロゲンベンゼン誘導体は、WO92/15590号、特開平6-306075号公報、特表平6-510764号公報及び特開平6-157818号公報に記載されている。

【0005】国際公開WO92/15590号は、5-HT₄受容体拮抗作用を有する4-アミノ-2-アルコキシ-5-ハロゲン安息香酸アミドを記載する。また、特開平6-306075号公報は、消化管運動機能を改善する4-アミノ-2-アルコキシ-5-ハロゲン安息香酸アミドを記載する。更に、特表平6-510764号公報は、5-HT₄受容体拮抗作用を示す4-アミノ-2-アルコキシ-5-ハロゲン安息香酸エステルを記

載する。

【0006】

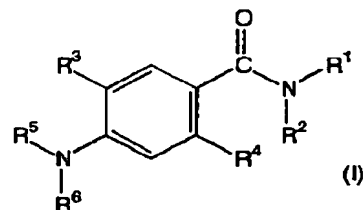
【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、5-HT₄受容体に対する選択的な作動活性を有する化合物について、鋭意研究を進めた結果、特定の安息香酸誘導体に5-HT₄受容体の選択的な作動活性があることを突きとめ、本発明を完成させた。本発明化合物は、5-HT₄受容体に対する有効かつ選択的な作動薬として作用する。本発明化合物は、直接的又は遠心性神経終末よりアセチルコリンを遊離させることにより間接的にその作用を発現する。従って、5-HT₄受容体作動薬は、中枢神経系、消化器系、循環器系などの障害に対して有用であろうと考えられる。

【0007】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明によれば、下記一般式（I）で示される新規な安息香酸誘導体又はその塩が提供される。

【0008】

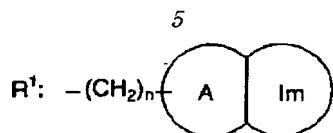
【化7】



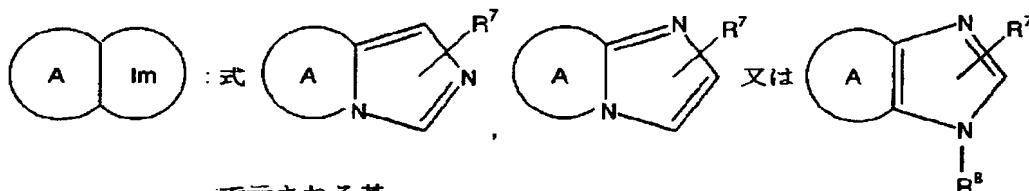
【0009】（ただし、式中の記号は以下の意味を示す。

【0010】

【化8】



Im環:イミダゾール環



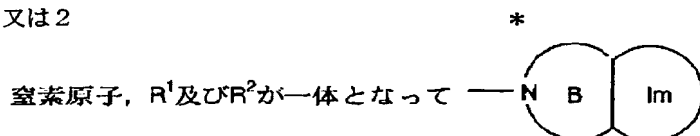
で示される基

【0011】A環:イミダゾール環と縮合し、かつ、イミダゾール環中の窒素原子を含んでいてもよい4~8員のシクロアルキル環
n: 0, 1又は2

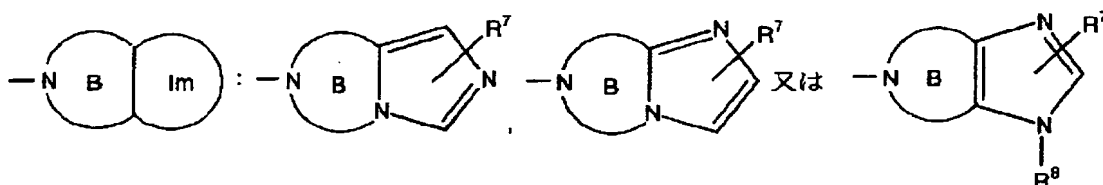
* R²: 水素原子又は低級アルキル基

【0012】

【化9】



Im環:イミダゾール環



で示される基

【0013】B環:イミダゾール環と縮合する窒素原子1~2個含む4~8員含窒素飽和ヘテロ環

R³: ハロゲン原子

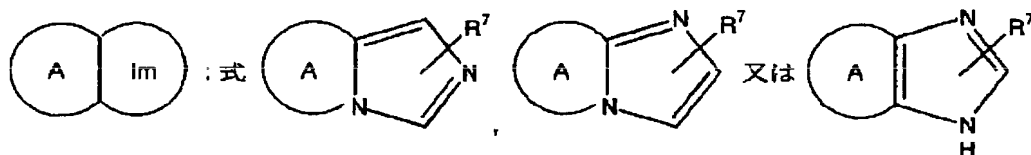
R⁴: 低級アルコキシ基

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸: 同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基

また、本発明によれば、上記安息香酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする5-HT₄受容体作動薬が提供される。

【0014】更に、本発明によれば、下記一般式(I)で示されるイミダゾール誘導体又はその塩が提供される。

※40



で示される基

【0019】A環:イミダゾール環と縮合し、かつ、イミダゾール環中の窒素原子を含んでいてもよい4~8員のシクロアルキル環

R⁷: 水素原子又は低級アルキル基

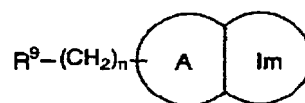
n: 0, 1又は2

R⁹: アミノ基又はカルボキシル基

【0020】

【化12】

50



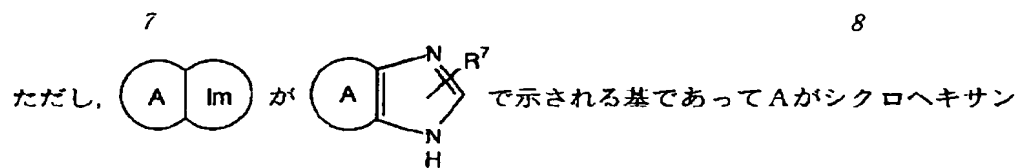
(II)

【0016】(ただし、式中の記号は以下の意味を示す。

【0017】Im環:イミダゾール環

【0018】

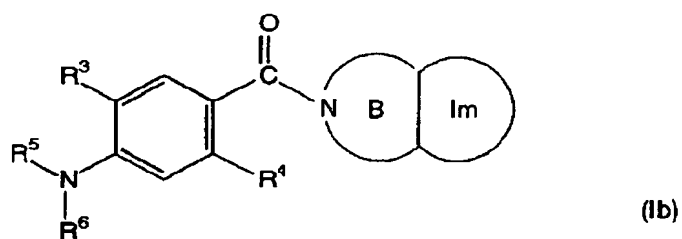
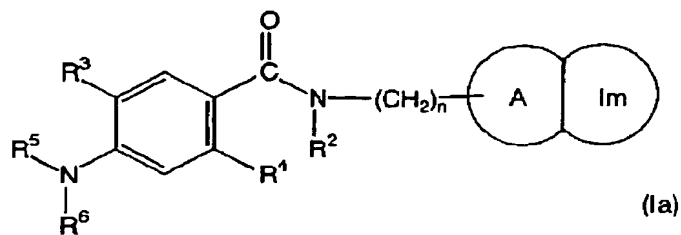
【化11】



のときはnは1又は2である。)

【0021】本発明化合物(I)は、 R^1 及び R^2 により、下記一般式(Ia)で示される化合物及び下記一般式(Ib)で示される化合物に分けられる。

*【0022】
【化13】

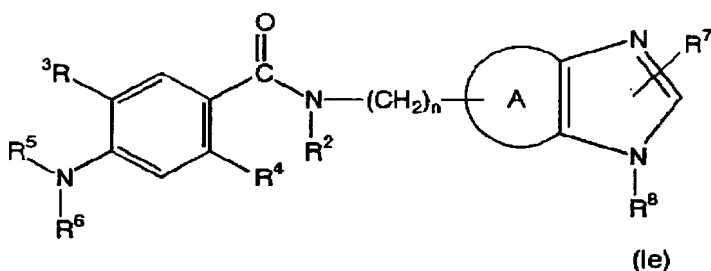
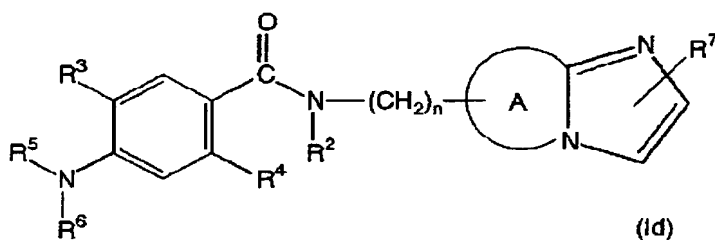
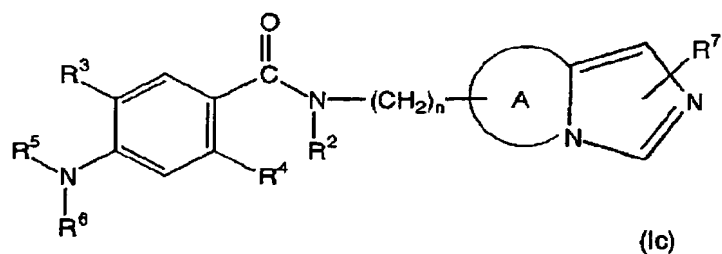


【0023】(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、n、Im環、A環及びB環は、前記の意味を有する。)一般式(Ia)で示される化合物は、下記一般式(Ic)、(Id)及び(Ie)に示される化合物を包含す

る。
【0024】
【化14】

9

10

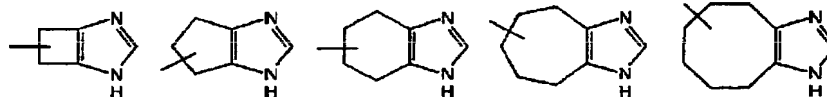
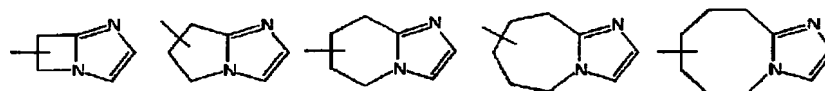
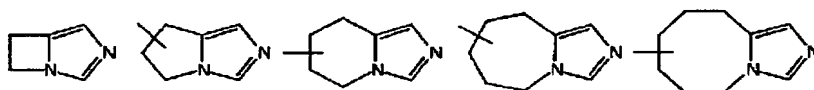


【0025】（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 及びA環は、前記の意味を有する。） * 【0026】

* 【表1】



としては、例えば、下記に示される基が挙げられる。



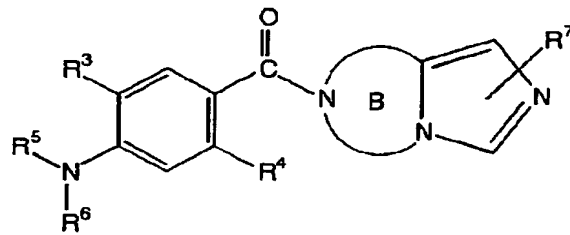
【0027】一般式（I b）で示される化合物は、下記一般式（I f）、（I g）及び（I h）に示される化合物を包含する。

【0028】
【化15】

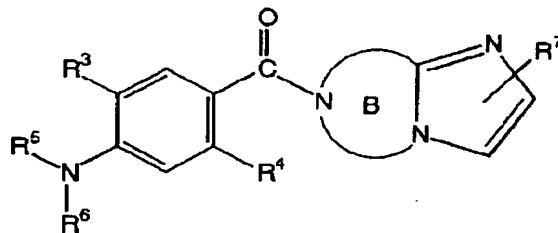
11

(7)

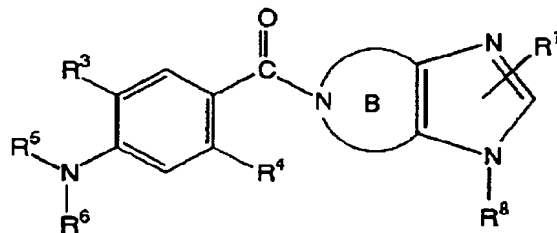
12



(lf)



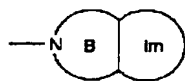
(lg)



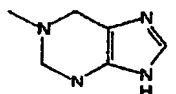
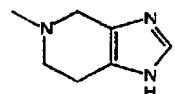
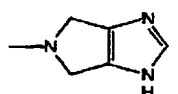
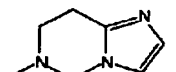
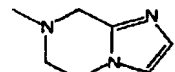
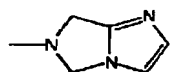
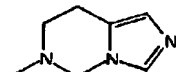
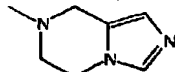
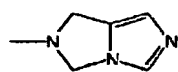
(lh)

【0029】(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び B 環は、前記の意味を有する。)

* 【0030】
* 【表 2】



としては、例えば、下記に示される基が挙げられる。



【0031】以下、上記一般式 (I) 及び (II) について詳述する。本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝上の炭素鎖を意味する。

【0032】従って低級アルキル基とは、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、具体的に

は例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル

基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、特に好ましいのはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等であり、メチル基が更に好ましい。

【0033】また、低級アルコキシ基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられる。メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が特に好ましく、メトキシ基が更に好ましい。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味し、塩素原子が好ましい。

【0034】A環とは、イミダゾール環と縮合し、かつ、イミダゾール環中の窒素原子を含んでもよい4～8員のシクロアルキル環を意味する。ここで、4～8員のシクロアルキル環としては、例えば、シクロブタ

ン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が挙げられる。イミダゾール環中の窒素原子を含んでいる4～8員のシクロアルキル環とは、窒素原子を1個含む4～8員不飽和ヘテロ環を意味し、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロアゼピン、オクタヒドロアゾシン等が挙げられる。

【0035】B環とは、イミダゾール環と縮合する窒素原子1～2個含む4～8員含窒素飽和ヘテロ環を意味する。ここで、窒素原子1～2個含む4～8員含窒素飽和ヘテロ環としては、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロアゼピン、オクタヒドロアゾシン等が挙げられる。A環及びB環は、5又は6員環であることが好ましい。

【0036】本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する。かかる塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩等が挙げられる。

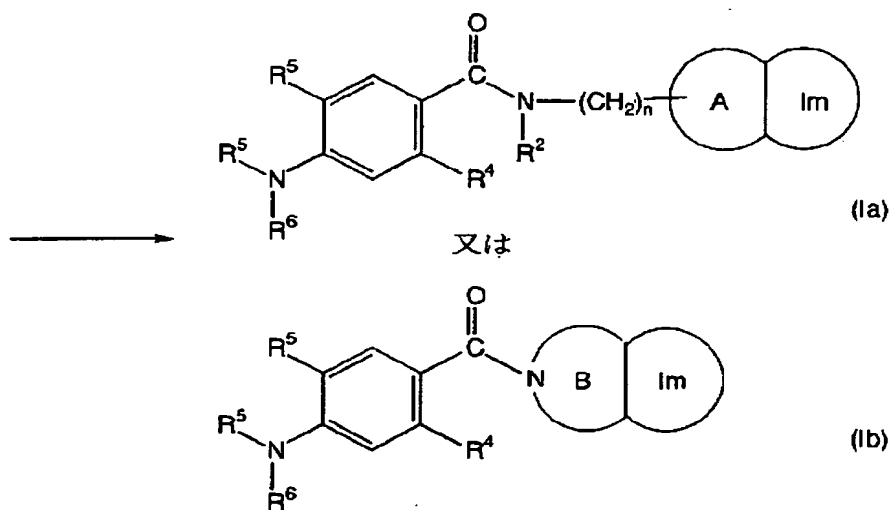
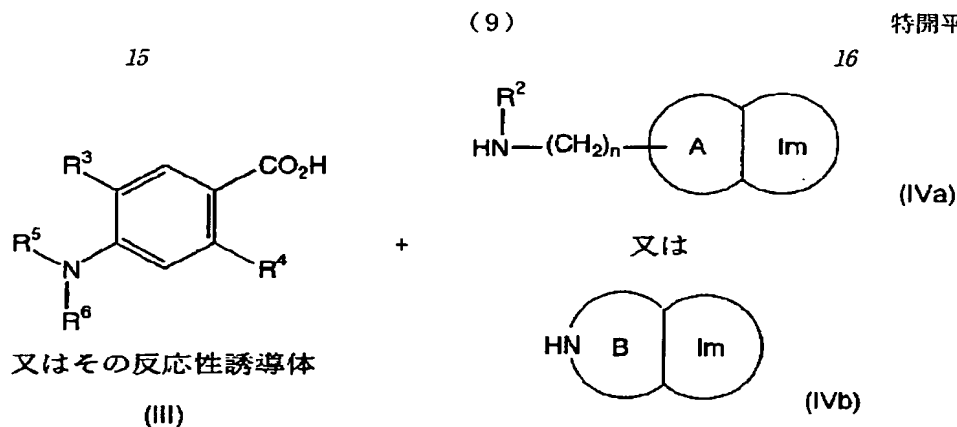
【0037】さらに、本発明には、本発明化合物(I)の水和物、各種の溶媒和物や結晶多形の物質も含まれる。

【0038】一般式(I)で示される化合物は、不斉炭素原子を有する場合があるため、光学異性体が存在する場合がある。本発明化合物は、これらの光学異性体、それらの混合物、ラセミ体を包含する。

【0039】(製造法)本発明化合物は、その基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製法を示す。

【0040】

【化16】



【0041】（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 、Im環、A環及びB環は、前記の意味を有する。）

本発明化合物（I）は一般式（Ia）又は（Ib）で示され、一般式（Ia）又は（Ib）で示される化合物は、一般式（I11）で示されるカルボン酸若しくはその反応性誘導体又はそれらの塩と、一般式（IVa）又は（IVb）で示される化合物とを反応させることにより製造できる。

【0042】ここに、カルボン酸の反応性誘導体としては、低級アルキルエステル、活性エステル、酸無水物、酸ハライド、酸アジド等が挙げられる。

【0043】活性エステルとしては、p-ニトロフェニルエステル、2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、シアノメチルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドエステル、N-ヒドロキシピペリジンエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステル、2-ヒドロキシ-4, 5-ジクロロフェニルエステル、2-ヒドロキシピリジンエステル、2-ピリジルチオールエステル、1-ベンズトリアゾリルエステル等が挙げら

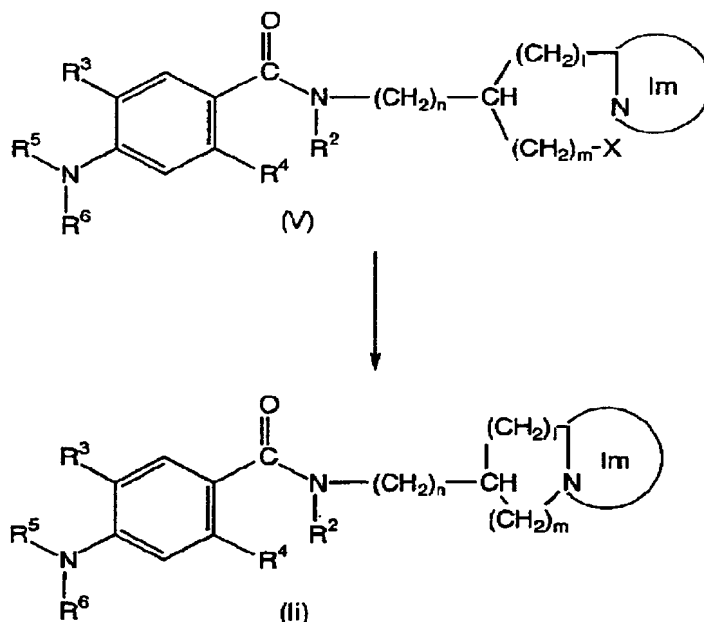
れる。

【0044】酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルのようなクロロ炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸ベンジルのようなクロロ炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸フェニルのようなクロロ炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物等が挙げられる。

【0045】一般式（I11）の化合物を用いる場合には、縮合剤の存在下に反応させることができ、縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン等が挙げられる。縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、N-ヒ

ドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド等を添加して反応させてもよい。

【0046】一般式(I I I)の化合物又はその反応性誘導体と一般式(I V a)又は(I V b)の化合物との反応は、溶媒中又は無溶媒下で行われる。溶媒はベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。本反応は必要に応じ*



【0049】(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 、 Im 環、 A 環及び B 環は、前記の意味を有する。 X は、ハロゲン原子等の脱離基である。 l 及び m は、同一又は異なって、0~5の整数である。ただし、 l 及び m の和は1~5の整数である。)本発明化合物のうち、一般式(I I)で示される化合物は、一般式(V)で示される化合物を塩基性条件下、室温乃至加熱下で分子内環化させることにより製造することができる。

【0050】本発明化合物(I)の塩は、通常の造塩反応に付すことにより容易に製造できる。また、本発明化合物(I)の単離・精製は、各種クロマトグラフィー、溶媒留去、再結晶等の通常の化学操作を適宜適用して行うことが可能である。

【0051】各種の異性体は、異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、エキソ-エンド異性の立体異性体は、その異性体間の各種吸着剤に対する吸着親和性の差を利用して分画クロマトグラフィーに付すことなどにより分離することができる。

【0052】また、光学異性体は、適当な原料化合物を

*て塩基の存在下に行われ、塩基としては重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基が挙げられるが、一般式(I V a)又は(I V b)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類により異なるが、通常は冷却下乃至加熱還流下である。

【0047】(製造法2)

【0048】

【化17】

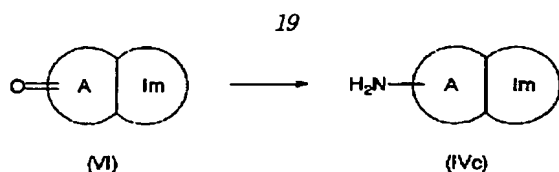
選択することにより、又はラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、接種法)又は一般的な光学活性な化合物との縮合によりジアステレオマー化合物に導き分離する。また、光学活性な酸と塩を形成させ、光学分割する方法等により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

【0053】(中間体の製法)次に、一般式(I V a)で示される化合物の代表的な製造方法について説明する。アミン(I V a)は、本発明化合物(I a)の原料である

一般式(I V a)で示される化合物の内、 n が0のアミン(I V c)は、1)ケトン(V)の還元的アミノ化、2)カルボン酸又はその誘導体(V I)の転位反応、又は、3)イミダゾリルアルキルハライド(V I I)の環化反応により得られる。

【0054】

【化18】

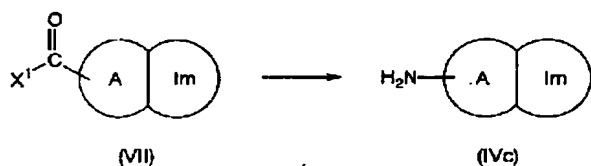


【0055】(式中、Im環及びA環は、前記の意味を有する。)

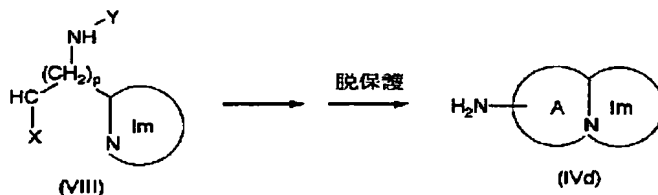
1) アミン(IVc)は、ケトン(VI)を還元的アミノ化して得られる。例えば、アンモニア、ヒドロキシルアミン等の塩基存在下ラネーニッケル等を触媒とした接触還元、シアノボロヒドリド等を用いた直接的な還元又は中間体としてオキシム等に変換した後還元剤に付すこと等により得られる。

【0056】

【化19】

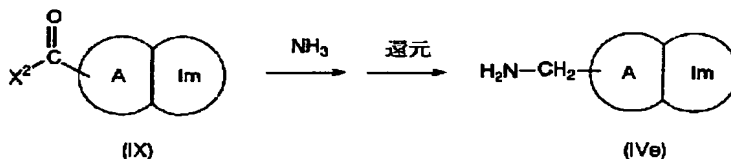


*



【0059】(式中、X、Im環及びA環は、前記の意味を有し、Yはアミノ基の保護基、pは1~5の整数を意味する。)

3) アミン(IVc)の内、一般式(IVd)で示される化合物は、保護されたアミノ基を有するイミダゾリルアルキルハライド(VII I) (又は他の脱離基)を塩基性条件下に付し分子内環化させた後、脱保護すること※



【0061】(式中、Im環及びA環は、前記の意味を有する。X2は、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基等を意味する。)

また、一般式(IVa)で示される化合物の内、n=1のもの(IVe)は、カルボン酸又はエステル等のその誘導体(IX)とアンモニアとを縮合させてアミドにして、このアミドをボラン、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤で還元することにより得られる。

【0062】

【発明の効果】本発明化合物若しくはその塩、溶媒和物又は水和物は、中枢及び末梢神経系、消化器系、心血管系、泌尿器系などに存在する5-HT₁受容体に特異的に作用することにより、精神分裂病、鬱病、不安、記憶

20

*【0057】(式中、Im環及びA環は、前記の意味を有する。X'は、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を意味する。)

2) アミン(IVc)はカルボン酸又はその誘導体(VII I)の転位反応によっても得られる。例えばCurtius転位の場合、カルボン酸(VII I)をジフェニルホスホリルアジド等に反応させて酸アジドを形成させ、t-ブタノール中50~80℃程度に加温することで転位をおこさせて、Bocアミノ基とし、次いで、酸で脱保護させて得られる。

【0058】

【化20】

※で得られる。アミノ基の保護基としては、例えば、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アセチル基、ホルミル基等が挙げられる。

【0060】

【化21】

40

障害、痴呆などの中枢神経系障害、また逆流性食道炎、嚢胞性繊維症に伴う胃食道逆流等の胃食道逆流疾患、バレット症候群、非潰瘍性消化不良、腹部不定愁訴、胃内容うっ滞、鼓脹、食欲不振・悪心・嘔吐、偽性腸閉塞、弛緩性便秘、慢性便秘、過敏性腸症候群、麻酔手術後の消化管機能不全、胃切除後症候群、若しくは、急・慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃神経症、胃下垂、糖尿病などの疾患に伴う消化管運動障害の治療及び予防において有用である。また、シスプラチンのような抗癌剤投与時及び放射線治療時の悪心、嘔吐及び消化管運動不全の治療、及び予防に有用である。さらに、本発明化合物は、心不全、心筋虚血など心機能不全に伴う疾患や、尿路閉塞、尿管結石若しくは前立腺肥大などに伴う排尿困難な

50

ど泌尿器系の疾患、さらには脊髄損傷、骨盤底不全症等による排便及び排尿困難の治療に用いることができる。又、本発明化合物は抗侵害作用を有することにより、疼痛の閾値を増加させる鎮痛用の抗侵害剤としても有用である。

【0063】本発明化合物の薬理活性は、以下の実験方法により確認されたものである。

【0064】1) 本発明化合物は、Craig, D. A. らの方法 (Craig, D. A. and Clarke, D. E. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 252, 1378-1386(1990)) に準じて実験した結果、ニューロン性の5-HT₄受容体を介するモルモット摘出回腸縦走筋標本において、濃度依存的な電気刺激収縮増強作用を示した。

【0065】2) 本発明化合物によるモルモット摘出回腸縦走筋電気刺激収縮増強作用は、Craigらの方法 (Craig, D. A. et al : Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 342, 9-16(1990)) に準じて実験した結果、5-HT₄受容体作動薬である5-メトキシトリプタミン10 μMによる脱感作用により消失した。

【0066】以上の結果から、本発明化合物は、強力かつ選択的な5-HT₄受容体作動薬であることが示された。

【0067】本発明化合物(I)又はその塩を主成分として含有する薬剤組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。1日の投与量は、体重当たり約0.001から10mg/kgが適当であるが、1日に1回から4回、約0.01から1mg/kgの投与を行うことが好ましい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。

【0068】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性又は腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0069】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0070】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0071】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳細に説明する。ただし、本発明は下記実施例により制限されるものではない。

【0072】(参考例1) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸・塩酸塩0.61g、ジフェニルホスホリルアジド0.91g、トリエチルアミン0.66gのt-ブタノール溶液を室温で1時間攪拌後、終夜加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後再び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25g)に付し、クロロホルム-メタノール(100:5)で溶出して、6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン0.56g(80%)を得た。

【0073】核磁気共鳴スペクトル(CDC1s, TMS内部標準)

δ: 1.45(9H, s), 1.75~2.45(2H, m), 2.97(2H, t, J=7Hz), 3.60~4.40(3H, m), 6.77(1H, d, J=1Hz), 7.00(1H, d, J=1Hz)。

【0074】(参考例2) ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル・硫酸塩5.65gを酢酸(100ml)溶液中、10%パラジウム-炭素1.9gを触媒として80℃、60気圧水素雰囲気下で終夜接触還元した。反応液を濾過後減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた後、これを希塩酸で抽出した。水層を炭酸カリウ

ムでアルカリ性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（40 g）に付した。クロロホルム／メタノール（100：15）で溶出して、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル 3.20 g（86%）を得た。

【0075】核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃、TMS内部標準）

δ：1.60～2.25（4H, m）, 2.50～2.75（2H, m）, 3.60～3.85（1H, m）, 3.71（3H, s）, 7.49（1H, s）。

【0076】（参考例3）4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル0.50 gの飽和アンモニア-メタノール（30 ml）溶液を封管容器中40℃で20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、ジクロロメタンより結晶化し、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-ベンズアミド0.38 g（83%）を得た。

【0077】核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆、TMS内部標準）

δ：1.45～2.10（4H, m）, 2.30～2.65（2H, m）, 3.25～3.50（1H, m）, 6.93（1H, br s）, 7.35（1H, br s）, 7.46（1H, s）。

【0078】（参考例4）4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル2.05 g、トリエチルアミン1.73 g、クロロトリフェニルメタン4.13 gのジメチルホルムアミド（30 ml）溶液を室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後残渣に酢酸エチルを加え、これを水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、ヘキサン-酢酸エチル（5：1）よりトリチル体3.90 gを得た。これを10%水酸化ナトリウムのメタノール-水（1：1）50 ml混合溶液中で加水分解した。反応液を濃塩酸でpH5とし、析出した1-トリフェニルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロカルボン酸0.92 gを得た。

【0079】核磁気共鳴スペクトル（CD₃OD-CDCl₃（1：1）、TMS内部標準）

δ：1.15～2.10（6H, m）, 3.61（1H, br t, J=7 Hz）, 7.05～7.65（16H, m）。

【0080】（参考例5）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-カルボン酸メチル・硫酸塩1.38 gを酢酸25 mlに溶解し、パラジウム-炭素を加え、70 kg/cm²の水素雰囲気下、80℃で63.5時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去しメタノールで洗浄した。濾液と洗液を合わせ溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロ

ホルム／メタノール／29%アンモニア水）で精製して、0.40 gの5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-カルボン酸メチルを得た。

【0081】核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃、TMS内部標準）

δ：1.85～2.32（4H, m）, 3.41～4.10（6H, m）, 6.82（1H, d, J=1 Hz）, 7.01（1H, d, J=1 Hz）。

【0082】（参考例6）5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-カルボン酸メチル0.40 gに29%アンモニア水15 mlを加え、30分間加熱還流した。さらに29%アンモニア水15 mlを加えて、30分間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール／29%アンモニア水）で精製して0.08 gの5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-カルボキサミドを得た。

【0083】核磁気共鳴スペクトル（CD₃OD、TMS内部標準）

δ：1.88～2.32（4H, m）, 3.77（1H, t, J=5.3 Hz）, 3.95～4.07（2H, m）, 6.91（1H, d, J=1 Hz）, 6.98（1H, d, J=1 Hz）。

【0084】（参考例7）水素化リチウムアルミニウム0.18 gのテトラヒドロフラン（10 ml）懸濁液に氷冷下4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-イミダゾリル)-1-(エトキシカルボニル)エチル]-2-メトキシベンズアミド0.70 gを加え、同温で30分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物を氷冷下2 g加え、これを濾過後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20 g）に付した。クロロホルム／メタノール（100：15）で溶出し、4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-イミダゾリル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-2-メトキシベンズアミド0.40 g（65%）を得た。

【0085】核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d₆、TMS内部標準）

δ：2.80（2H, d, J=6 Hz）, 3.10～3.60（2H, m）, 3.81（3H, s）, 3.95～4.35（1H, m）, 5.92（2H, br s）, 6.48（1H, s）, 6.84（1H, d, J=1 Hz）, 7.59（1H, d, J=1 Hz）, 7.73（1H, s）, 8.14（1H, br d, J=7 Hz）。

【0086】（参考例8）トリエチルホスホノアセテート1.84 gのジオキサン30 ml溶液を10℃に冷却し、水素化ナトリウム（60%）0.328 gを添加し、10～15℃で15分間攪拌した。同温で6, 7-

ジヒドロ-7-オキソ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール1.0gのジオキサン40ml溶液を加え、1.5時間攪拌した。溶媒を留去した残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール/29%アンモニア水）で精製して、0.86gの7-(エトキシカルボニルメチレン)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾールを得た。

【0087】質量分析値(m/z): 192 (EI, M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.31 (3H, t, J=7.3Hz), 3.65~3.81 (2H, m), 4.10~4.34 (4H, m), 6.48 (1H, t, J=2.7Hz), 7.10 (1H, s), 7.32 (1H, s)。

【0088】(参考例9) 7-(エトキシカルボニルメチレン)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール0.85gのメタノール溶液にパラジウム-炭素を加え、1気圧の水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、溶媒を留去して、0.82gの(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-イル)酢酸エチルを得た。

【0089】核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.26 (3H, t, J=7.3Hz), 2.18~3.16 (4H, m), 3.36~3.75 (1H, m), 3.87~4.29 (4H, m), 6.85 (1H, d, J=1Hz), 7.05 (1H, d, J=1Hz)。

【0090】(実施例1) 6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン0.55gを1N塩酸5mlに加え、これを60℃で20分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し再び濃縮した。残渣のクロロホルム-メタノール(10:1)可溶部分をアルミナカラムクロマトグラフィー(5g)に付した。クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(100:15:2)で溶出して、6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン0.29g(91%)を得た。

【0091】核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.60~2.30 (2H, m), 2.60~3.25 (2H, m), 3.25~3.80 (2H, m), 3.95~4.25 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=1Hz), 6.98 (1H, d, J=1Hz)。

【0092】実施例1と同様にして実施例2~3の化合物を得た。

【0093】(実施例2)

7-アミノ-1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン

原料化合物: 1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボン酸・塩酸塩

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.55~2.55 (3H, m), 2.11 (3H, s), 2.75~3.50 (2H, m), 3.65~4.30 (2H, m), 7.29 (1H, s)。

【0094】(実施例3)

6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン

原料化合物: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.50~2.25 (2H, m), 2.50~3.05 (2H, m), 3.05~3.80 (2H, m), 4.00~4.30 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.33 (1H, s)。

【0095】(実施例4) ヒドロキシルアミン塩酸塩

0.47gと酢酸ナトリウム0.55gにメタノール5mlを加え、室温で30分攪拌した。不溶物を濾去しメタノール5mlで洗浄した。濾液と洗液を合わせ、これに6, 7-ジヒドロ-7-オキソ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール0.25gを加え室温で6時間攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルムを加え不溶物を濾去後クロロホルムで洗浄した。濾液と洗液を合わせ、溶媒を留去して残渣を得た。この残渣をアンモニアを飽和したエタノール20mlに溶解し、ラネーニッケル約2gを加え、1気圧の水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール/29%アンモニア水）で精製して、0.10gの7-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾールを得た。

【0096】核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 2.15~2.44 (1H, m), 2.72~3.10 (1H, m), 3.70~4.21 (2H, m), 4.32 (1H, dd, J=5.8Hz), 7.7Hz), 6.83 (1H, d, J=1Hz), 7.03 (1H, s)。

【0097】(実施例5) 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-ベンズアミド0.38gのテトラヒドロフラン(5ml)溶液に1Nボラン-THF溶液(15ml)を加え3時間加熱還流した。反応液

に濃塩酸2mlを加えた後、60℃で1時間加熱した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和し再び濃縮した。残渣のクロロホルム-メタノール(10:1)可溶部分をアルミナカラムクロマトグラフィー(10g)に付した。クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(100:15:2)で溶出し、(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-イル)メチルアミン0.24gを得た。

【0098】核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.20~2.15(6H, m), 2.30~3.10(5H, m), 7.42(1H, s)。

【0099】実施例1と同様にして実施例6の化合物を得た。

【0100】(実施例6)

4-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール

原料化合物: 1-トリフェニルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-カルボン酸
核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.25~2.25(4H, m), 2.35~2.70(2H, m), 3.99(1H, brt, J=5Hz), 7.41(1H, s)。

【0101】(実施例7) 5, 6, 7, 8, テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボキサミド0.08gにテトラヒドロフラン4mlと1.0Mボラン-テトラヒドロフランコンプレックス テトラヒドロフラン溶液2mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を冷却後、濃塩酸1mlとメタノール2mlを加え、15分間加熱還流した。溶媒を留去して得た残渣をクロロホルム/メタノール(2:1)濃液に溶かし、ナトリウムメトキシド1.0gを添加後、アルミナカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール)を通じて、溶出液から0.05gの(5, 6, 7, 8, テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メチルアミンを得た。

【0102】核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

元素分析値(C₁₅H₁₇N₄O₂Cl·C₄H₄O₄·0.4H₂Oとして)

| | C (%) | H (%) | N (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 51.39 | 4.95 | 12.62 | 7.98 |
| 実験値 | 51.22 | 4.83 | 12.97 | 7.85 |

質量分析値(m/z): 320, 322(EI, M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.60~2.15(2H, m), 2.35~3.10(4H, m), 3.76(3H, s), 4.05~4.45(1H, m), 5.95(2H, brs), 6.46(1H, s), 6.60(2H, s), 7.69(1H, s), 7.72(1H, s), 7.88(1

* δ: 1.58~2.16(4H, m), 2.87~3.10(2H, m), 3.55~4.00(3H, m), 6.78(1H, d, J=1Hz), 6.96(1H, d, J=1Hz)。

【0103】(実施例8)

(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-イル)酢酸メチル0.81gを3N塩酸水に溶解し、2時間加熱還流した。溶媒を留去して得た残渣を減圧乾燥して、0.83gの(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-イル)酢酸・塩酸塩を得た。

【0104】質量分析値(m/z): 166(EI, M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 2.18~3.19(4H, m), 3.64~4.27(3H, m), 7.56~7.62(2H, m)。

【0105】(実施例9) 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸1-ベンズトリアゾリルエステル(以下、活性エステルと略す)0.32gのジメチルホルムアミド(3ml)溶液に5-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール0.15gを室温下加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、濾過後減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解後、希塩酸で抽出した。水層を炭酸カリウムでアルカリ性とした後、クロロホルム-メタノール(10:1)で抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g)に付し、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(100:10:1)で溶出して、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5-ベンズイミダゾリル)ベンズアミド0.15gを得た。これを当量のフマル酸とともに、メタノール-アセトニトリル液中攪拌し、モノフマル酸塩に導いた。

【0106】融点 173-175℃(MeOH-CH₃CN)

H, brd, J=7Hz)。

【0107】実施例9と同様にして実施例10~17の化合物を得た。

【0108】(実施例10)

5-[(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン・フマル酸塩

原料化合物: 4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ

29

[4, 5-c] ピリジン

元素分析値 ($C_{14}H_{15}N_4O_2Cl \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 49.04 | 4.80 | 12.71 | 8.04 |
| 実験値 | 49.22 | 4.60 | 12.92 | 7.84 |

質量分析値 (m/z): 306 (EI, M^+)核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS内部標準)

δ : 2.1~2.4 (2H, m), 3.3~3.9 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.0~4.4 (1H, m), 4.53 (1H, s), 5.4~5.9 (2H, brs), 6.50 (1H, s), 6.64 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.45~7.7 ※

元素分析値 ($C_{15}H_{17}N_4O_2Cl \cdot 0.5C_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | Cl |
|-----|-------|-------|-------|------|
| 理論値 | 52.65 | 5.20 | 14.45 | 9.14 |
| 実験値 | 52.55 | 5.07 | 14.61 | 8.83 |

質量分析値 (m/z): 320, 322 (EI, M^+)核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS内部標準)

δ : 1.85~2.25 (2H, m), 2.70~3.10 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.85~4.65 (3H, m), 6.47 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=1Hz$), 7.06 (1H, d, $J=1Hz$), 7.67 (1H, s), 7.93 (1H, brd, $J=7Hz$).

【0110】 (実施例12)

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) ベンズアミド・フマル酸塩
原料化合物: 7-アミノ-1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン

融点 187-189℃ (エタノール-酢酸エチル)

質量分析値 (m/z): 334, 336 (EI, M^+) ★元素分析値 ($C_{15}H_{17}N_4O_2Cl \cdot C_4H_4O_4$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 52.24 | 4.85 | 12.83 | 8.12 |
| 実験値 | 51.92 | 4.88 | 12.77 | 8.05 |

質量分析値 (m/z): 320, 322 (EI, M^+)核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS内部標準)

δ : 1.80~2.15 (2H, m), 2.70~2.95 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.80~4.50 (3H, m), 5.96 (2H, brs), 6.46 (1H, s), 6.62 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.67 (1

元素分析値 ($C_{14}H_{15}N_4O_2Cl \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1.25H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 48.55 | 4.87 | 12.58 | 7.96 |
| 実験値 | 48.67 | 4.73 | 12.29 | 7.80 |

30

* * 融点 150-158℃ ($MeOH-CH_3CN$)

【0109】 (実施例11)

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) ベンズアミド・0.5フマル酸塩

原料化合物: 6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

融点 199-201℃ (エタノール-酢酸エチル)

★核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS内部標準)

δ : 1.65~2.25 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.60 (1H, dd, $J=9Hz$, 15Hz), 3.01 (1H, dd, $J=6Hz$, 15Hz), 3.78 (3H, s), 3.85~4.40 (3H, m), 6.48 (1H, s), 6.61 (2H, s), 7.62 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.89 (1H, brd, $J=7Hz$).

【0111】 (実施例13)

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) ベンズアミド・フマル酸塩

原料化合物: 6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン

融点 184-185℃ (エタノール-酢酸エチル)

H, s), 7.91 (1H, d, $J=7Hz$).

【0112】 (実施例14)

4-アミノ-5-クロロ-N-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾール-7-イル) -2-メトキシベンズアミド・モノフマル酸塩1水和物

原料化合物: 7-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾール

融点 193-194℃ (メタノール)

31

質量分析値 (m/z) : 306, 308 (EI, M^+)
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 2.20~2.60 (1H, m), 2.83~3.17 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.85~4.20 (2H, m), 5.26 (1H, q, $J=7$ Hz), 5.97 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.62 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=7$ Hz)。

(実施例15)

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-イル)メチル]ベンズアミド・0.5フマル酸塩原料化合物 : (4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-イル)メチルアミン

融点 183-185℃ (エタノール-酢酸エチル) *

元素分析値 ($C_{15}H_{17}N_4O_2Cl$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 56.16 | 5.34 | 17.47 | 11.05 |
| 実験値 | 55.79 | 5.41 | 17.20 | 10.71 |

質量分析値 (m/z) : 320, 322 (EI, M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.50~2.20 (4H, m), 2.40~2.65 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.85~5.10 (1H, m), 5.93 (1H, brs), 6.48 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.88 (1H, brd, $J=7$ Hz)。

※

元素分析値 ($C_{16}H_{19}N_4O_2Cl$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 57.40 | 5.72 | 16.73 | 10.59 |
| 実験値 | 57.29 | 5.72 | 16.62 | 10.62 |

質量分析値 (m/z) : 334, 336 (EI, M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.57~2.09 (4H, m), 2.80~3.13 (1H, m), 3.24~4.05 (7H, m), 5.90 (2H, brs), 6.47 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=1$ Hz), 7.73 (1H, s), 8.82 (1H, dd, $J=4$ Hz, 7Hz)。

【0115】(実施例18) 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-イミダゾリル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-2-メトキシベンズアミド0.79gのテトラメチレンスルホン(5ml)溶液に、塩化チオニル0.5mlを加え50℃で30分間撹拌した。反応液を一部減圧下濃縮した後、これに炭酸カリウム2.0gを加え、50℃で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、これを希塩酸で抽出した。水層を炭酸カリウ

32

*質量分析値 (m/z) : 334, 336 (EI, M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 1.30~2.10 (4H, m), 2.35~2.65 (2H, m), 2.70~3.05 (1H, m), 3.30~3.65 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.48 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.69 (1Hs), 7.73 (1H, s), 8.40 (1H, brt, $J=7$ Hz)。

10 【0113】(実施例16)

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-イル)ベンズアミド

原料化合物 : 4-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール

融点 252-255℃ (酢酸エチル)

※【0114】(実施例17)

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メチル]ベンズアミド

原料化合物 : (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メチルアミン

融点 209-211℃ (酢酸エチル)

ムでアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マクネスウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20g)に付した。クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(100:10:2)で溶出して、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド・フマル酸塩0.10gを得た。

【0116】融点 187-189℃ (エタノール-酢酸エチル)

質量分析値 (m/z) : 306, 308 (EI, M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 2.82 (1H, dd, $J=8$ Hz, 18Hz), 3.20 (1H, dd, $J=9$ Hz, 18Hz), 3.80 (3H, s), 3.85~4.10 (1H, m),

33

4. 20~4. 50 (1H, m), 4. 90~5. 30 (1H, m), 6. 47 (1H, s), 6. 61 (9H, s), 6. 73 (1H, s), 7. 67 (1H, s), 7. 74 (1H, s), 8. 26 (1H, brd, J=7Hz)。

【0117】(実施例19)

(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-イル) 酢酸・塩酸塩 0. 82g の t-ブタノール 12. 5ml 溶液にジフェニルホスホリルアジド 1. 23g とトリエチルアミン 0. 90g を加え、16時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール/29%アンモニア水)で精製して、0. 33g の N-(t-ブトキシカルボニル)-(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-イル)メチルアミンを得た。これをエタノール 3ml に溶解し、濃塩酸 1. 5ml を加え室温で6時間攪拌した。溶媒を留去して得た残渣をクロロホルム/メタノール(10:1)混液に溶解し、ナトリウムメトキシド 0.

元素分析値 (C₁₅H₁₇N₄O₂Cl として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | Cl (%) |
|-----|--------|-------|--------|--------|
| 理論値 | 56. 16 | 5. 34 | 17. 47 | 11. 05 |
| 実験値 | 55. 78 | 5. 33 | 17. 32 | 11. 06 |

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 2. 10~2. 90 (2H, m), 3. 15~4. 02 (8H, m), 5. 94 (2H, brs), 6. 47 (1H, s), 6. 95 (1H, d, J=1Hz), 7. 09 (1H, d, J=1Hz), 7. 72 (1H, s), 8. 33 (1H, t, J=7Hz)。

【0119】以下、表3~5に、実施例1~19により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

【0120】

【表3】

34

3g を添加後、アルミナカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール)を通じて0. 10g の (6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-イル)メチルアミンを得た。これのジメチルホルムアミド 3ml 溶液を4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 0. 15g と1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 0. 17g と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0. 11g のジメチルホルムアミド 7ml 溶液を室温で18時間攪拌した溶液に加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール/29%アンモニア水)で精製して得られた粗結晶を酢酸エチル-アセトニトリルから再結晶して、0. 10g の 4-アミノ-5-クロロ-N-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミドを得た。

【0118】融点 192-194℃

(19)

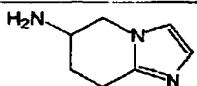
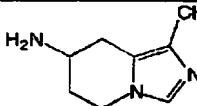
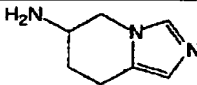
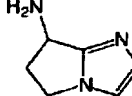
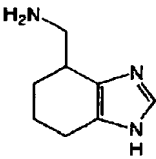
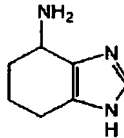
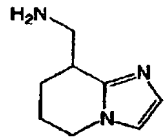
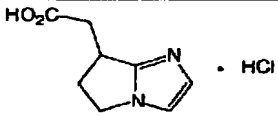
特開平 8 - 3 2 5 2 3 4

36

35

【0121】

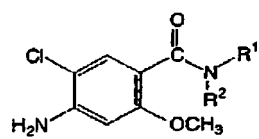
【表 4】

| 実施例 | 化学構造式 |
|-----|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |

10

20

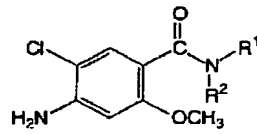
30



| 実施例 | | 塩 |
|-----|--|------------------------|
| 9 | | |
| 10 | | |
| 11 | | 0.5 |
| 12 | | |
| 13 | | |
| 14 | | · H ₂ O |

【0122】

【表5】



| 実施例 | | 塩 |
|-----|--|---------|
| 15 | | 0.5 |
| 16 | | — |
| 17 | | — |
| 18 | | |
| 19 | | — |

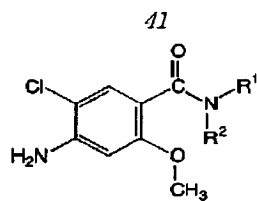
【0123】以下に化学構造式を掲記する実施例 1-1
 ~1-27 の化合物は、前記実施例若しくは製造法に記
 載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自
 明の若干の変法を適用して、容易に製造することができ
 る。

【0124】

【表6】

(22)

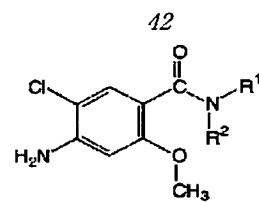
特開平 8-325234



| | |
|-----|--|
| | |
| 1-1 | |
| 1-2 | |
| 1-3 | |
| 1-4 | |
| 1-5 | |

【0125】

【表7】



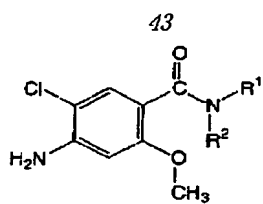
| | |
|------|--|
| | |
| 1-6 | |
| 1-7 | |
| 1-8 | |
| 1-9 | |
| 1-10 | |

【0126】

【表8】

(23)

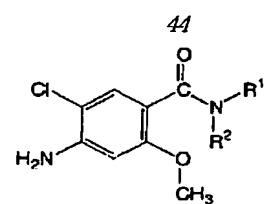
特開平 8 - 3 2 5 2 3 4



| 1-11 | |
|------|--|
| 1-12 | |
| 1-13 | |
| 1-14 | |
| 1-15 | |

【0127】

【表9】



| 1-16 | |
|------|--|
| 1-17 | |
| 1-18 | |
| 1-19 | |
| 1-20 | |
| 1-21 | |

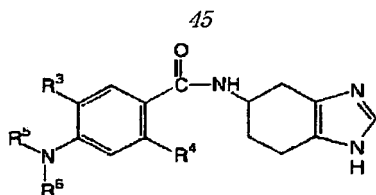
10

20

30

【0128】

【表10】



| | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ |
|------|----------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1-22 | Cl | —OCH ₃ | H | H |
| 1-23 | Cl | —OC ₂ H ₅ | H | H |
| 1-24 | Cl | —OC ₃ H ₇ | H | H |
| 1-25 | Cl | —OCH(CH ₃) ₂ | H | H |
| 1-26 | Br | —OCH ₃ | H | H |
| 1-27 | I | —OCH ₃ | H | H |
| 1-28 | Cl | —OCH ₃ | CH ₃ | H |
| 1-29 | Cl | —OCH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |

10

20

【手続補正書】

【提出日】平成 7 年 6 月 8 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

【補正内容】

【0078】（参考例 4）4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル 2.05 g、トリエチルアミン 1.73 g、クロロトリフェニルメタン 4.13 g のジメチルホルムアミド（30 ml）溶液を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮後残渣に酢酸エチルを加え、これを水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、ヘキサン-酢酸エチル（5：1）よりト

リチル体 3.90 g を得た。これを 10% 水酸化ナトリウムのメタノール-水（1：1）50 ml 混合溶液中で加水分解した。反応液を濃塩酸で pH 5 とし、析出した 1-トリフェニルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-カルボン酸 0.92 g を得た。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

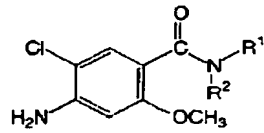
【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正内容】

【0121】

【表 4】



| 実施例 | | 塩 |
|-----|--|--------------------|
| 9 | | |
| 10 | | |
| 11 | | 0.5 |
| 12 | | |
| 13 | | |
| 14 | | · H ₂ O |

フロントページの続き

| | | | | |
|--------------------------|-------|---------|----------------|---------|
| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| C 0 7 D 471/04 | 1 0 8 | | C 0 7 D 471/04 | 1 0 8 X |
| | | | | 1 0 8 E |
| 487/04 | 1 3 8 | 9271-4C | 487/04 | 1 3 8 |

(72)発明者 宮田 桂司
茨城県つくば市吾妻4丁目15番地の5 パ
ストラルライフ101

(72)発明者 鎌戸 毅
千葉県我孫子市つくし野7-9-5 ベル
レシュロ パート2、203号
(72)発明者 太田 光昭
茨城県筑波郡谷和原村絹の台3丁目9番地
11

THIS PAGE BLANK (USPTO)

App. No. 10/632,083
Filed: July 31, 2003
Inventor: STROBEL, et al.
Docket No. DEAV2002/0057US NP
PRIOR ART